



Vareniclina vs Nicotina: primo *trial* clinico di confronto

I trattamenti farmacologici approvati per indurre e mantenere la cessazione dal fumo negli USA e nell'Unione Europea includono varie opzioni terapeutiche, tra cui la nicotina (NRT), il bupropione (B) e, più recentemente, la Vareniclina (V).

Questo studio rappresenta il primo trial clinico randomizzato ed in aperto che confronta un trattamento di 12 settimane con Vareniclina rispetto ad un trattamento di 10 settimane con NRT transdermica.¹

Lo studio, condotto dal 17 gennaio 2005 al 28 luglio 2006, ha coinvolto 24 centri, 18 in Europa e 6 negli USA. Dopo uno screening iniziale, i soggetti arruolati (persone che fumavano almeno 15 sigarette al giorno e che non presentavano un periodo di astinenza dal fumo maggiore di 3 mesi nell'anno precedente) sono stati invitati ad una visita di base e assegnati random, secondo un rapporto 1:1, al braccio di trattamento con vareniclina o a quello con NRT transdermica. I soggetti randomizzati per vareniclina hanno iniziato il trattamento una settimana prima dei soggetti che ricevevano l'NRT: durante tale periodo essi hanno ricevuto 0.5 mg/die di vareniclina per i primi tre giorni, 0.5 mg/due volte al dì (0.5 mg B.I.D.) per i successivi quattro giorni e poi hanno proseguito con 1 mg/B.I.D. per le successive 12 settimane di trattamento.

I soggetti in trattamento con NRT hanno ricevuto 21 mg/die per le prime sei settimane di trattamento, 14 mg/die per due settimane e 7 mg/die nelle ultime due settimane.

La fase di follow-up post-trattamento è durata 41 settimane per i soggetti trattati con NRT e 40 settimane per i soggetti trattati con vareniclina.

Gli obiettivi dello studio erano: 1) verificare la riferita astinenza continua dal fumo (continuous abstinence rate – CAR), confermata da un livello ≤ 10 ppm di CO espirato, durante le ultime 4 settimane di trattamento (vareniclina: 9-12 settimane; NRT 8-11 settimane); 2) verificare la CAR nelle ultime quattro settimane di trattamento fino alla 24^a e 52^a settimana (vareniclina: settimane 9-24 e 9-52; NRT settimane 8-24 e 8-52); 3) verificare l'astinenza puntuale durante i 7 giorni precedenti la fine del trattamento e la fine della 24^a e 52^a settimana.

La quantificazione del craving e dell'astinenza è avvenuta attraverso la somministrazione di due questionari: il Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (MNWS) ed il modified Sigarette Evaluation Questionnaire (mCEQ). Entrambi i questionari sono stati somministrati alla prima visita e ad ogni visita di controllo settimanale fino alla 7 settimana o alla data di uscita dallo studio per quei soggetti che terminavano anticipatamente.

RISULTATI

Su un totale di 957 soggetti sottoposti all'iniziale screening, 247 (65.7%) e 230 (62.2%) hanno completato lo studio rispettivamente nel braccio in trattamento con vareniclina e in quello con NRT. Le due popolazioni erano comparabili per caratteristiche demografiche e per storia di tabagismo. L'unica differenza da sotto-

lineare è nella rappresentatività dei soggetti di razza nera che ammontavano a quasi il doppio nel gruppo in trattamento con vareniclina rispetto al gruppo in trattamento con NRT (2.9% vs. 1.6%).

Come si può notare in Fig. 1, la percentuale di soggetti che sono rimasti continuamente astinenti durante le ultime quattro settimane di trattamento è stata significativamente maggiore nel braccio trattato con vareniclina rispetto a quello trattato con NRT (55.9% vs 43.2%; OR 1.70, 95% CI 1.26-2.28, $P < 0.001$). Il CAR alla 24^a settimana è risultato maggiore per vareniclina rispetto a NRT (32.4 vs 27.3%) sebbene non statisticamente significativo ($P = 0.118$) ed il CAR alla 52^a settimana è risultato maggiore per vareniclina rispetto a NRT (26.1 vs 20.3%) sebbene non statisticamente significativo ($p = 0.056$).

In Fig. 2 è riportata la percentuale di astinenza puntuale determinata alla 12^a, 24^a e 52^a settimana. La astinenza puntuale è risultata maggiore per vareniclina (62%) rispetto a NRT (47%) in modo statisticamente significativo ($p < 0.001$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative alla 24^a ($p = 0.193$) e alla 52^a ($p = 0.285$) settimana.

I punteggi derivanti dalla MNWS, applicati sulle prime sette settimane e relativi ai soggetti trattati con vareniclina sono risultati inferiori a quelli dei soggetti in NRT ($p < 0.001$), indicando come vareniclina riduca maggiormente il craving rispetto a NRT. vareniclina inoltre ha dimostrato dei punteggi statisticamente inferiori nell'effetto negativo e nell'irritabilità, ma non nell'aumento dell'ap-

petito e nell'insonnia. Inoltre, i soggetti trattati con vareniclina hanno riportato punteggi statisticamente inferiori nella gratificazione del fumo, appagamento psicologico, benefici a livello respiratorio e riduzione del craving nelle prime sette settimane. Non si è evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa nei punteggi dell'avversione al fumo tra i due gruppi.

Per quanto concerne gli effetti avversi, lo studio ha rilevato che nel complesso l'84% dei soggetti trattati con vareniclina e il 70.3% dei soggetti trattati con NRT ha accusato degli effetti avversi con una differenza statisticamente significativa ($P=0.0045$). Nello specifico, come si evince dalla Tab 1, gli eventi avversi più frequenti in entrambi i gruppi sono stati la nausea, l'insonnia, la cefalea, i sogni anomali, la costipazione e le vertigini. In particolare, nausea, cefalea, costipazione, vertigini, disturbo dell'attenzione, vomito, flatulenza, disgeusia e dolore addominale sono risultati incidere in modo maggiore e statisticamente significativo nei soggetti trattati con vareniclina rispetto ai trattati con nicotina.

DISCUSSIONE

L'efficacia della vareniclina nell'interrompere la dipendenza dal fumo di sigaretta è ancora in fase di approfondimento. Ci sono diversi aspetti che rendono la vareniclina particolarmente interessante. Innanzitutto, da un punto di vista farmacodinamico, la vareniclina impedisce alla nicotina circolante e libera di interagire con i propri recettori e quindi di far rilasciare dopamina. L'azione agonista parziale della vareniclina sugli stessi recettori causa una più blanda azione di rilascio di dopamina causando un pur lieve appagamento. Questa dinamica biochimica compensa l'assenza di nicotina che si ha con la sospensione del fumo e riduce il craving. La vareniclina riesce a dare al fumatore da un lato la tranquillità e dall'altro consente una lenta e graduale disabitudine alla gestualità, grazie ad una lenta dissuefazione dovuta alla occupazione recettoriale della vareniclina come antagonista.

In secondo luogo, la vareniclina ha dimostrato, nei trials clinici fino ad ora

effettuati, una significativa efficacia clinica nei confronti del placebo, della nicotina e del bupropione.

In terzo luogo il costo del trattamento si pone in una posizione di mezzo tra il trattamento nicotinic e quello del bupropione. Tuttavia rimangono ancora dei dubbi sulla sua reale efficacia a medio-lungo termine e sulla valenza degli effetti collaterali e/o avversi che condizionano il proseguimento della terapia con vareniclina. Questo è il primo trial clinico, in aperto, multicentrico che confronta l'efficacia della vareniclina nel produrre un'astinenza completa e puntuale a 12, 24 e 52 settimane confrontata con nicotina cerotto transdermico. Il confronto è significativamente a favore della vareniclina per quanto riguarda la CAR puntuale e a 12 settimane, ma non dimostra differenze statisticamente significative a 24 e 52 settimane. Questi risultati non sono una novità essendo stati rilevati anche in precedenti studi dove la vareniclina era stata confrontata con placebo e/o bupropione.

Nello studio di Gonzales et al.² 1025 fumatori sani (>10 sigarette/die) di età compresa tra i 18 e i 75 anni, sono stati trattati in maniera randomizzata ed in doppio cieco, con vareniclina alla dose di 1 mg BID, bupropione SR alla dose di 150 mg BID o placebo per un periodo di 12 settimane, con 40 settimane di follow-up. Nelle prime 12 settimane la percentuale di CAR è stata nettamente a favore della vareniclina rispetto al bupropione SR ed al placebo (44.4 vs 29.5 vs 17.7%), ma alla 52° settimana la % di CAR si è ridotta a 21.9, 16.1 e 8.4 rispettivamente per vareniclina, bupropione SR e placebo. Se comparata con il placebo, vareniclina ha dimostrato una differenza statisticamente significativa sia a 12 che a 52 settimane, mentre comparata con il bupropione SR, la significatività la si poteva riscontrare solo fino a 12 settimane.

Jorenby DE et al.³ hanno condotto uno studio prospettico in doppio cieco di fase 3 su 1027 soggetti (18-75 anni, >10 sigarette/die) trattati con vareniclina (1 mg BID) vs bupropione (150 mg BID) vs placebo (rapporto 1:1:1). Il trattamento è stato della durata di 12 settimane con controlli a 24 e 52 settimane

con risultati a 12 settimane del 43.9% nel gruppo trattato con vareniclina vs un 29.8% nel gruppo trattato con bupropione e 17.6% nel gruppo placebo. A 24 e 52 settimane la percentuale di CAR nel gruppo trattato con vareniclina scendeva rispettivamente a 29.7 e 23% mentre nel gruppo trattato con bupropione SR a 20.2 e 14.6% con differenze tra i due statisticamente significative.

Nello stesso anno Tonstad et al.⁴ hanno effettuato uno studio randomizzato di fase 3 con l'obiettivo di verificare l'efficacia del prolungamento della terapia con vareniclina sul mantenimento della CAR. Arruolati 1927 soggetti fumatori (18-75 anni, >10 sigarette/die), sono stati trattati in aperto con vareniclina per 12 settimane alla dose di 1 mg BID ed i soggetti che avevano smesso di fumare al termine delle 12 settimane (1210 pari a 62.8%) sono stati trattati in doppio cieco con vareniclina alla dose di 1 mg BID o con placebo (rapporto 1:1) e con un follow-up di 40 settimane dopo il primo trattamento di 12 settimane. Dei 1210 soggetti che avevano smesso di fumare, a 24 settimane, il gruppo trattato con vareniclina ha dimostrato un'astinenza del 70.5% vs 49.6% del gruppo placebo ($p<0.001$). Tale differenza si mantenne a 52 settimane con 43% nel gruppo trattato con vareniclina e 36.9% nel gruppo di controllo. ($p=0.02$).

IN CONCLUSIONE

La vareniclina sulla base dei risultati dei trials fino ad oggi effettuati, dimostra di essere più efficace nel breve periodo ma di efficacia paragonabile agli altri trattamenti nel medio e lungo periodo.⁵ Questo studio evidenzia inoltre una significativa presenza di eventi avversi rispetto al NRT, confermando peraltro le osservazioni di precedenti trials.

Ulteriori approfondimenti sono necessari per valutare l'efficacia a medio-lungo termine della vareniclina. ■

Massimo Baraldo

Ambulatorio Tabagismo - SOS di Tossicologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria - Udine

Piorgio Coiutti

Scuola di Specializzazione in Farmacologia
Cattedra di Farmacologia - Facoltà di Medicina
e Chirurgia - Università degli Studi di Udine



Bibliografia

Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB Jr, Gong J, Williams KE, Reeves KR. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised, open-label trial. *Thorax* published online 8 Feb 2008
Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an $\alpha_5\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor

partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ;296 (1):47-55
Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of Varenicline, an $\alpha_5\beta_2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. *JAMA* 2006; 296 (11):56-63

Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation. *JAMA* 2006 ;296 (1): 64-71

Lancaster T, Stead L, Cahill K. An update on therapeutic for tobacco dependence. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(1): 15-22

La genetica nella dipendenza nicotinic

Alleli per le subunità α -5/ α -3 del recettore nicotinic aumentano il rischio della dipendenza da fumo

Berrettini W, Yuan X, Tozzi F, Song K, Francks C, Chilcoat H, Waterworth D, Muglia P, Mooser V. α -5/ α -3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking. *Mol Psychiatry* advance online publication, January 29, 2008; doi:10.1038/sj.mp.4002154

Recenti evidenze emerse in particolare da studi condotti su gemelli suggeriscono che diversi fattori genetici potrebbero concorrere alla dipendenza dalla nicotina.^{1,2,3}

Al fine di ricercare la presenza di alleli direttamente legati alla dipendenza da nicotina (ND), due popolazioni europee, per un totale di 7500 individui, sono state analizzate in relazione al numero di sigarette fumate al giorno (CPD) e alla presenza di determinati polimorfismi nucleotidici (cioè singole mutazioni in singoli nucleotidi – SNP) eventualmente individuabili nei soggetti fumatori.

In base ad un'analisi di genotipizzazione, tra più di un centinaio di geni risultati potenzialmente interessanti, una posizione di prim'ordine è stata assunta dal gene *CHRNA3* che codifica per la subunità α 3 del recettore nicotinic.

Una terza popolazione europea di altri 7500 è stata utilizzata per determinare se ci fossero polimorfismi di questo gene che fossero in linkage disequilibrium con CPD. In tale setting, ci fu solo un singolo allele polimorfico nella regione *CHRNA3* che fu genotipizzato e che si dimostrò fortemente associato a CPD.

Questi risultati, ottenuti su tre popolazioni indipendenti di origine europea, per un totale di 15000 soggetti, in aggiunta ad altri lavori,⁴ non hanno

evidenziato la presenza di uno specifico allele polimorfico del gene *CHRNA3* in comune, né si conosce quale sia la differenza funzionale che tali polimorfismi determinino a livello strutturale. Tuttavia gli alleli evidenziati come "alleli-rischio" costituiscono uno stesso aplotipo, cioè una combinazione di diversi stati allelici di un set di marcatori polimorfici che si trovano fisicamente associati sulla stessa molecola di DNA, per esempio una regione cromosomica, e che vengono trasmessi insieme.

L'aplotipo identificato come associato alla dipendenza da nicotina avrebbe una frequenza allelica del 38% e si localizzerebbe nel cluster genico *CHRNA3-CHRNA5*, codificando per le subunità α 3 e α 5 del recettore nicotinic.

Entrambi questi geni sono espressi in aree cerebrali centrali nella dipendenza come il nucleo accumbens, l'amigdala e la corteccia entorinale. Sebbene le subunità α 3 e α 5 siano subunità recettoriali accessorie e non possano da sole formare un recettore nicotinic funzionale, quando una subunità α 5 viene espressa in un recettore che già possiede una subunità α 3, si verifica un rapido cambiamento della permeabilità allo ione calcio e dell'affinità recettoriale.

In conclusione, questo studio ha permesso di identificare la presenza di

alcuni polimorfismi di singoli nucleotidi che danno luogo ad alleli diversi che sono in relazione più o meno stretta con il numero di sigarette fumate al giorno.

Ciò non consente ancora di parlare di alleli primariamente responsabili della dipendenza da fumo, ma evidenzia come la regione genetica che codifica per una struttura recettoriale già identificata in precedenza come centrale nella dipendenza, sia il sito in cui essi, con alta probabilità, allignano. ■

Massimo Baraldo (Udine)

Bibliografia

Lessov CN, Martin NG. Defining nicotine dependence for genetic research: evidence from Australia Twins. *Psychol Med* 2004; 34:865-579.

Lessov-Schlaggar CN, Pang Z. Heritability of cigarette smoking and alcohol use in Chinese male twins: the Qingdao twin registry. *Int J Epidemiol* 2006; 35:1278-1285.

Maes HH, Sullivan PF. A twin study of genetic and environmental influences on tobacco initiation, regular tobacco use and nicotine dependence. *Psychol Med* 2004; 34:1251-1261.

Saccone SF, Hinrichs AL. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet* 2007; 16:36-49.